

## 【臨床試験】

## Telithromycin の口腔組織移行性ならびに歯科・口腔外科領域感染症患者に対する有効性および安全性の検討

佐々木 次郎<sup>1)</sup>・金子 明寛<sup>2)</sup><sup>1)</sup>東海大学医学部名誉教授\*<sup>2)</sup>同 機能再建学系歯科口腔外科学部門

ケトライド系新規経口抗菌薬 telithromycin (TEL) の口腔組織への移行性を検討する臨床薬理試験、歯科・口腔外科領域感染症患者を対象とした TEL 600 mg 1 日 1 回 7 日間投与による第Ⅱ相臨床試験 (7 日間投与試験) および 3 日間投与による第Ⅲ相臨床試験 (3 日間投与試験) を実施し以下の成績を得た。

## 1. 口腔組織移行性 (臨床薬理試験)

解析対象症例 11 例における、TEL 600 mg の単回投与 3~6 時間後の口腔組織中濃度の平均は歯肉 1.72  $\mu\text{g/g}$ 、抜歯創貯留液 1.13  $\mu\text{g/mL}$  であり、移行率は歯肉 3.33、抜歯創貯留液 2.20 であった。

## 2. 臨床効果

7 日間投与試験における 7 日後の評点比による臨床効果の解析対象症例は 31 例で、有効率は 100% (31/31) であった。3 日間投与試験における 3 日後の評点比による臨床効果の解析対象症例は 24 例で、有効率は 91.7% (22/24) であった。

## 3. 細菌学的効果

7 日間投与試験における 7 日後の細菌学的効果の解析対象症例は 29 例で、消失率は 100% (29/29) であった。3 日間投与試験における 3 日後の細菌学的効果の解析対象症例は 22 例で、消失率は 95.5% (21/22) であった。

## 4. 安全性

TEL との因果関係を否定できない有害事象 (副作用) は、臨床薬理試験においては認められず、7 日間投与試験においては解析対象症例 32 例中 7 例 (21.9%) に 10 件、3 日間投与試験においては解析対象症例 27 例中 3 例 (11.1%) に 3 件発現した。

以上の結果から、TEL 600 mg 経口投与後の口腔組織への移行は良好であり、歯科・口腔外科領域感染症患者に対して TEL 600 mg 1 日 1 回 3 日間投与で十分な効果が得られ、安全性にも問題はなく、さらに 1 日 1 回投与による良好な服薬コンプライアンスも期待し得ると考えられた。

**Key words:** telithromycin, ketolides, 口腔組織移行性, 歯科・口腔外科領域感染症, 臨床試験

Telithromycin (TEL) は、フランスのルセルユクラフ社 (現: アベンティスファーマ社) により創製された世界初のケトライド系経口抗菌薬である。本薬はグラム陽性菌、非定型病原菌および一部のグラム陰性菌を含めた幅広い抗菌スペクトルを有している。特に、*Streptococcus pneumoniae* をはじめとするグラム陽性菌に強い抗菌力を有し、近年増加傾向にあるペニシリン、マクロライドあるいはキノロン耐性肺炎球菌に対しても強力な抗菌活性を示す<sup>1~4)</sup>。また近年、歯科・口腔外科領域においては、呼吸器感染症でみられる *S. pneumoniae* の耐性化と同様に口腔レンサ球菌にもマクロライド系抗菌薬に対して高度耐性を示す菌株が報告されている。一方、主な口腔レンサ球菌である *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* および *Streptoco-*

*ccus anginosus* に対する TEL の MIC<sub>90</sub> は、0.12  $\mu\text{g/mL}$  以下であり、TEL はマクロライドが耐性を示す口腔レンサ球菌にも非常に強い抗菌力を有している。

1995 年から開始された海外での薬効薬理試験、安全性試験、一般薬理試験などの非臨床試験および国内での非臨床試験の結果にもとづき、1997 年より本邦で健康成人男子を対象に TEL の単回経口投与 (50~1,200 mg) および反復経口投与 (400, 600 および 800 mg, 1 日 1 回 10 日間) による第Ⅰ相臨床試験<sup>5,6)</sup>が実施された。いずれの試験においても臨床的に問題となる所見はみられず、忍容性は良好であった。さらに肺炎を対象とした二重盲検による第Ⅱ相用量確認試験<sup>7)</sup>において、600 mg 1 日 1 回が日本人における推奨臨床用量と決定された。

今回、国内推奨臨床用量である TEL 600 mg を用いて、

\*神奈川県伊勢原市望星台

TELの口腔組織中への移行性を調べることを目的とした単回経口投与試験（臨床薬理試験）、およびTELの歯科・口腔外科領域感染症患者に対する有効性及び安全性の検討を目的とした600 mg 1日1回7日間投与による第Ⅱ相臨床試験（7日間投与試験）を実施した。さらに、これらの試験結果をふまえてTEL 600 mg 1日1回の3日間経口投与による有効性及び安全性の検討を第Ⅲ相臨床試験（3日間投与試験）で検討したので報告する。

なお、報告する3試験は各医療機関の治験審査委員会（IRB）の承認を得るとともに、平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」を遵守して実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 口腔組織移行性に関する検討

#### 1) 対象疾患および対象患者

1999年10月26日から1999年12月14日までに東海大学医学部付属病院口腔外科を受診し、抜歯または手術を必要とした埋伏智歯または歯周組織炎の患者12名を対象とした。

#### 2) 検体採取方法および薬物濃度測定

TEL 600 mgを1回経口投与し、その6時間（±3時間）後、抜歯または手術施行時に口腔組織（歯肉、抜歯創貯留液）および血漿（肘静脈血）を採取した。なお、検体は採取後測定時まで-20℃以下で保存した。濃度測定は株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて、検定菌として*Micrococcus luteus* ATCC 9341を用いて bioassayにより測定した。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 対象疾患および対象患者

閉塞膿瘍を形成し、「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の効果判定基準」<sup>8)</sup>にもとづいて投与開始日の評点の合計を算出し、CRPが（施設）正常値を超える下記疾患の患者を対象とした。

第Ⅰ群：歯周組織炎（評点合計6点以上）（歯槽骨炎、歯槽骨膜炎、歯牙支持組織炎、歯周囲膿瘍）

第Ⅱ群：歯冠周囲炎（評点合計6点以上）（智歯周囲炎）

第Ⅲ群：顎炎（評点合計9点以上）（顎骨骨髄炎、顎骨骨膜炎、顎骨骨炎、顎骨周囲炎）

7日間投与試験においては、1998年12月14日から1999年7月6日までに東海大学医学部付属病院口腔外科、昭和大学歯科病院第一口腔外科、日本歯科大学第一口腔外科、鶴見大学歯学部附属病院第二口腔外科、豊橋市民病院歯科口腔外科の5施設を受診した16歳以上75歳未満の患者35名を対象とした。また、3日間投与試験においては、2001年3月5日から2001年5月25日までに東海大学医学部付属病院口腔外科、昭和大学歯科病院第一口腔外科、鶴見大学歯学部附属病院第二口腔外科、国家公務員組合連合会横浜南共済病院歯科・口腔外科、足利赤十字病院歯科口腔外科の5施設を受診した16

歳以上の患者27名を対象とした。

#### 2) 投与方法

TEL 600 mgを1日1回朝食後に7日間（7日間投与試験）ないし、3日間（3日間投与試験）経口投与した。なお、患者自身または代諾者から治験参加の撤回の申し出があった場合、治験の継続が患者の健康状態に不利益になると判断した場合、治験開始後、当該患者が選択基準に合致しないこと、もしくは除外基準に該当することが判明し、対象として不適当であると判断した場合には投与を中止することとした。

#### 3) 併用療法および併用薬剤

他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、抗炎症剤および解熱鎮痛剤は本薬の効果判定に影響を与えると考えられるため併用禁止とした。ただし、解熱鎮痛剤については、抗血小板凝集を目的とした少量療法、副腎皮質ステロイド剤については、プレドニゾロン換算10 mg/日以下での合併症治療が行われていた場合は併用可とした。また、抗炎症剤および解熱鎮痛剤は患者の利益性のために頓用のみ可とした。さらに、エルゴタミン誘導体、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジド、抗コリンエステラーゼ剤、塩酸ケタミン、強心配糖体、itraconazole、fluconazole、硫酸キニジン、ジソピラミド、塩酸プロカインアミドは、本薬との薬物相互作用によりその作用を増強させてしまう可能性があるため、安全性を考慮し併用禁止とした。

#### 4) 臨床効果

7日間投与試験は投与開始日、3日後および7日後に、3日間投与試験は投与開始日および3日後に、最高体温、口腔内発赤・熱感、口腔外発赤・熱感、口腔内腫脹、口腔外腫脹、圧痛、自発痛、嚥下痛および開口障害の9症状を観察した。臨床効果は「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の効果判定基準」<sup>8)</sup>にしたがい、「著効」、「有効」および「無効」の3段階で判定した。

#### 5) 細菌学的効果

細菌学的検査は、TEL投与開始日と投与終了後に患者の閉塞膿より穿刺にて検体を採取した。採取した検体は、変法シードチューブに封入後、株式会社三菱化学ビーシーエルへ送付し、好気性菌、嫌気性菌の分離・同定を行い、分離菌株に対するTELおよび各種抗菌薬の最小発育阻止濃度（MIC）をNational Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）法に準じた寒天平板希釈法にて測定した。

細菌学的効果は、TEL投与開始日と投与終了後の細菌学的検査成績および閉塞性膿瘍形成の有無により、「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の効果判定基準」<sup>8)</sup>にしたがい「消失」、「不変」、「菌交代」、「菌交代現象」および「不明」の5段階で判定した。

#### 6) 臨床検査

TEL 投与開始日および投与終了後に一般血液学的検査（赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，白血球数，白血球分類），生化学的検査（AST (GOT)，ALT (GPT)， $\gamma$ -GTP，LDH，ALP，総ビリルビン，総コレステロール，BUN，アルブミン，血清クレアチニン，尿酸，総蛋白，グルコース，リン脂質，アミラーゼ）を実施した。

#### 7) 有害事象

有害事象（自覚症状，臨床検査値異常変動）の確認は同意取得以降随時行った。有害事象（副作用）が発現した場合には，その詳細を調査し，原則としてその事象が消失するまで追跡調査を行うこととした。なお，有害事象の重症度は日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準」<sup>9)</sup>にも

Table 1. Background of patients

Study		Clinical pharmacology study	7 days' treatment study	3 days' treatment study
No. of patients (%)		11	31	24
Sex	male	3 (27.3)	21 (67.7)	11 (45.8)
	female	8 (72.7)	10 (32.3)	13 (54.2)
Age (yr)	16~19	0	0	0
	20~29	7 (63.6)	9 (29.0)	7 (29.2)
	30~39	3 (27.3)	4 (12.9)	2 (8.3)
	40~49	1 (9.1)	9 (29.0)	2 (8.3)
	50~59	0	6 (19.4)	9 (37.5)
	60~64	0	0	2 (8.3)
	65~69	0	2 (6.5)	2 (8.3)
	70~74	0	1 (3.2)	0
	75~	0	0	0
	<65	11 (100.0)	28 (90.3)	22 (91.7)
65≤	0 (0.0)	3 (9.7)	2 (8.3)	
mean ± S. D.		28.5 ± 5.87	41.6 ± 14.19	44.5 ± 16.31
minimum		21	20	20
maximum		41	71	66
Body weight (kg)	mean ± S. D.	55.00 ± 12.174	59.35 ± 11.154	56.71 ± 8.573
	minimum	45.0	45.0	43.0
	maximum	88.0	108.0	75.0
Inpatient or outpatient status	inpatient	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)
	outpatient	10 (90.9)	29 (93.5)	21 (87.5)
	out←→in	1 (9.1)	1 (3.2)	3 (12.5)
Diagnosis	pericoronitis of wisdom tooth	4 (36.4)	— —	— —
	impacted tooth	7 (63.6)	— —	— —
	periodontitis	— —	13 (41.9)	5 (20.8)
	pericoronitis	— —	3 (9.7)	4 (16.7)
	osteitis of jaw	— —	15 (48.4)	15 (62.5)
Infection severity	mild	11 (100.0)	6 (19.4)	7 (29.2)
	moderate	0	18 (58.1)	14 (58.3)
	severe	0	7 (22.6)	3 (12.5)
Medical history	no	5 (45.5)	26 (83.9)	22 (91.7)
	yes	6 (54.5)	5 (16.1)	2 (8.3)
Complication	no	8 (72.7)	25 (80.6)	14 (58.3)
	yes	3 (27.3)	6 (19.4)	10 (41.7)
Pre-study chemotherapy	no	11 (100.0)	23 (74.2)	16 (66.7)
	yes	0	8 (25.8)	8 (33.3)
Concomitant drug	no	0	0	0
	yes	11 (100.0)	31 (100.0)	24 (100.0)
Surgical treatment	no	11 (100.0)	0	0
	yes	0	31 (100.0)	24 (100.0)

Table 2. Drug concentrations in plasma, gingiva and extraction wound fluid, and distribution rates

Per protocol population	Drug concentration						Distribution rate (Tissue or fluid/plasma)	
	time after administration (h: min)	plasma ( $\mu\text{g/mL}$ )	time after administration (h: min)	gingiva ( $\mu\text{g/g}$ )	time after administration (h: min)	extraction fluid ( $\mu\text{g/mL}$ )	gingiva ( $\mu\text{g/mL}$ )	extraction fluid ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	4:19	0.548	4:19	0.670	4:19	0.324	1.223	0.591
2	3:45	0.587	3:45	1.110	3:45	0.751	1.891	1.279
3	6:10	0.444	6:05	1.000	6:05	0.258	2.252	0.580
4	3:30	2.060	3:25	1.400	3:25	1.197	0.680	0.581
6	2:20	0.276	2:15	1.180	4:45	0.203	4.275	0.734
7	4:50	0.258	4:45	1.250	3:35	1.183	4.845	4.587
8	3:35	0.615	3:20	6.650	4:05	3.537	10.813	5.751
9	4:05	0.209	4:05	2.150	5:06	2.273	10.287	10.877
10	5:10	0.132	5:06	0.127	3:15	0.133	0.962	1.005
11	3:20	0.269	3:15	1.170	3:35	0.967	4.349	3.595
12	3:40	0.260	3:35	2.160	3:52	1.643	8.308	6.321
Number of cases	11		11		11		11	11
Mean	0.5144		1.7152		1.1334		3.3346	2.2035
S. D.	0.53827		1.73583		1.03953		—	—
Minimum	0.132		0.127		0.133		—	—
Median	0.2760		1.1800		0.9670		—	—
Maximum	2.060		6.650		3.537		—	—
95% confidence interval	0.1527, 0.8760		0.5490, 2.8813		0.4351, 1.8318		1.0116, 11.6879	0.7846, 7.5916

とづき判定し、因果関係を「明らかに関連あり」、「たぶん関連あり」、「関連なしとはいえない」および「関連なし」の4段階で評価することとした。

#### 8) 症例の取り扱い

治験実施計画書からの逸脱症例の取り扱いについては、症例検討会にて確認した。症例検討会での疑義事項については、担当医師に報告し、治験責任医師/治験分担医師がその疑義事項にもとづき症例ごとの評価を再度行った後に最終判定とすることとした。

## II. 結 果

### 1. 口腔組織移行性 (臨床薬理試験)

登録症例 14 例のうち、契約例数超過症例 1 例、未服薬症例 1 例および処置違反症例 1 例の合計 3 例を除く、11 例を解析対象症例とした。患者背景を Table 1 に示した。

血漿中の TEL 濃度ならびに歯肉および拔牙創貯留液中の TEL 濃度と移行率 (歯肉または拔牙創貯留液中 TEL 濃度/血漿中 TEL 濃度) を Table 2 に示した。

TEL 投与後 3~6 時間の血漿中 TEL 濃度の平均は 0.51  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、口腔組織中 TEL 濃度の平均は歯肉 1.72  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、拔牙創貯留液 1.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。なお、移行率は歯肉 3.33、拔牙創貯留液 2.20 であった。

### 2. 臨床試験

#### 1) 症例の内訳

7 日間投与試験は、総投与症例 35 例のうち、選択基

準逸脱症例 1 例、除外基準抵触症例 1 例、用法用量違反症例 1 例および規定日に来院せず脱落となった 1 例の合計 4 例を除く、31 例を臨床効果の解析対象症例とした。疾患別の内訳は歯周組織炎 13 例、歯冠周囲炎 3 例、顎炎 15 例であった。

3 日間投与試験は、総投与症例 27 例のうち、中止症例 1 例、除外基準抵触症例 1 例および併用禁止薬剤使用症例 1 例の合計 3 例を除く、24 例を臨床効果の解析対象症例とした。疾患別の内訳は歯周組織炎 5 例、歯冠周囲炎 4 例、顎炎 15 例であった。

#### 2) 患者背景

7 日間投与試験および 3 日間投与試験における臨床効果解析対象例の患者背景を Table 1 に示した。

7 日間投与試験においては、男性が 21 例と 67.7% を占め、65 歳未満の患者が 90% 以上であった。

3 日間投与試験においては、性別は男性 11 例、女性 13 例とほぼ同数であり、7 日間投与試験と同様、90% 以上が 65 歳未満の患者であった。

#### 3) 臨床効果

7 日間投与試験における 3 日後および 7 日後の評点比による臨床効果の判定結果を Table 3、3 日後と 7 日後の評点比による臨床効果判定の交差分類を Table 4 に示した。7 日間投与試験における 3 日後の臨床効果は、解析対象症例 31 例中「著効」19 例、「有効」9 例であり、有効率は 90.3% (28/31) であった。また、7 日後の臨

Table 3. Clinical efficacy in 7 days' treatment study

Assessment	Markedly effective	Effective	Not effective	Total	Efficacy rate
By scoring of symptoms at 7 days after treatment initiation	26 (83.9%)	5 (16.1%)	0 (0.0%)	31	31/31 (100.0%)
By scoring of symptoms at 3 days after treatment initiation	19 (61.3%)	9 (29.0%)	3 (9.7%)	31	28/31 (90.3%)

Efficacy rate = "markedly effective" + "effective" / total

Table 4. Cross table of clinical efficacy by scoring of symptoms between 3 days and 7 days after treatment initiation 7 days' treatment study

3 days after treatment initiation	7 days after treatment initiation				Total
	Markedly effective	Effective	Not effective	Indeterminate	
Markedly effective	19	0	0	0	19
Effective	5	4	0	0	9
Not effective	2	1	0	0	3
Indeterminate	0	0	0	0	0
Total	26	5	0	0	31

Table 5. Clinical efficacy in 3 days' treatment study

Assessment (Population)	Markedly effective	Effective	Not effective	Total	Indeterminate	Efficacy rate
By scoring of symptoms at 3 days after treatment initiation	13 (54.2%)	9 (37.5%)	2 (8.3%)	24	0 (0.0%)	22/24 (91.7%)

Efficacy rate = "markedly effective" + "effective" / total

床効果は「著効」26例、「有効」5例であり、有効率は100% (31/31)であった。3日後の時点で有効域に達しなかった3例は、7日後に全例「有効」以上と判定された。

3日間投与試験における3日後の評点比による臨床効果の判定結果をTable 5に示した。3日後の臨床効果は、解析対象症例24例中「著効」13例、「有効」9例であり、有効率は91.7% (22/24)であった。

#### 4) 細菌学的効果

7日間投与試験は、臨床効果解析対象症例31例のうち、「判定不能」とされた1例を除く30例を細菌学的効果解析対象症例とし、3日間投与試験は、臨床効果解

析対象症例24例を細菌学的効果解析対象症例とした。細菌学的効果をTable 6および分離菌別菌消失率をTable 7に示した。7日後の細菌学的効果は、「不明」の1例を除く29例全例が「菌消失」と判定され、消失率は100% (29/29)であった。また、投与前原因菌90株は7日後にすべて消失し、分離菌別菌消失率は100%であった。

3日後の細菌学的効果は、「不明」および「判定不能」の2例を除いた22例のうち、21例が「菌消失」と判定され、消失率は95.5% (21/22)であった。また、投与前原因菌47株は3日後にすべて消失し、分離菌別菌消失率は100%であった。

Table 6. Bacteriological efficacy

	Eradication	No change	Superinfection	Total	Unidentified	Unknown	Indeterminate	Eradication rate
7 days	29	0	0	29	0	1	1	29/29 (100.0%)
3 days	21	0	1	22	0	1	1	21/22 (95.5%)

Eradication rate = eradication/total

Table 7. Eradication rate by isolated bacterial strain

	Isolated strain	Eradication rate			
		7 days		3 days	
Aerobic bacteria (gram-positive)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1/1			
	CNS	1/1			
	<i>Streptococcus constellatus</i>	11/11	100.0%	8/8	
	<i>Streptococcus intermedius</i>	5/5		3/3	
	<i>Streptococcus mitis</i>	9/9		5/5	
	<i>Streptococcus oralis</i>	13/13	100.0%	5/5	
	<i>Streptococcus salivarius</i>	3/3		1/1	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	1/1			
	$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	2/2			
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2/2			
	<i>Gemella haemolysans</i>	1/1		1/1	
	<i>Gemella morbillorum</i>	6/6			
	<i>Lauconostoc cremoris</i>	2/2		1/1	
Aerobic bacteria (gram-negative)	<i>Neisseria</i> sp.	1/1			
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2/2		1/1	
	<i>Eikenella corrodens</i>	1/1		3/3	
Anaerobic bacteria (gram-positive)	<i>Prevotella intermedia</i>	10/10	100.0%	6/6	
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	11/11	100.0%	9/9	
	<i>Propionibacterium acnes</i>			1/1	
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>			1/1	
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1/1			
	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1/1			
Anaerobic bacteria (gram-negative)	<i>Prevotella buccae</i>	2/2			
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	1/1		2/2	
	<i>Prevotella melaninogenica</i>	1/1			
	<i>Prevotella</i> sp.	1/1			
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1/1			
	Total	90/90	100.0%	47/47	100.0%

Eradication rate = eradication/total

Table 8. Efficacy in subjects with macrolide resistant oral streptococci

7 days' treatment study (31 cases)

Sex Age (yr)	Diagnosis Severity of infections	Causative oral streptococci			Other strain	Clinical efficacy at 7 days after treatment	Bacteriological efficacy at 7 days after treatment
		strain	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
			EM	TEL			
female 20	periodontitis moderate	<i>S. salivarius</i>	64	0.06	<i>S. mitis</i>	excellent	eradication
female 44	periodontitis severe	<i>S. oralis</i>	8	0.5	<i>S. aureus</i> <i>G. morbillorum</i> <i>Prevotella</i> sp.	excellent	eradication
female 24	osteitis of jaw moderate	<i>S. mitis</i>	4	0.25	—	excellent	eradication
male 28	pericoronitis moderate	<i>S. oralis</i>	4	0.12	<i>S. salivarius</i>	excellent	eradication
female 52	periodontitis moderate	<i>S. oralis</i>	>64	0.12	<i>S. costellatus</i>	excellent	eradication
female 65	osteitis of jaw severe	<i>S. intermedius</i>	>64	1	<i>P. intermedia</i> <i>P. micros</i>	excellent	eradication
female 56	periodontitis mild	<i>S. oralis</i>	4	0.25	<i>S. mitis</i>	excellent	eradication

3 days' treatment study (24 cases)

Sex Age (yr)	Diagnosis Severity of infections	Causative oral streptococci			Other strain	Clinical efficacy at 3 days after treatment	Bacteriological efficacy at 3 days after treatment
		strain	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
			EM	TEL			
female 54	osteitis of jaw moderate	<i>S. mitis</i>	>64	1	—	good	eradication
female 66	osteitis of jaw moderate	<i>S. oralis</i>	8	0.25	<i>L. cremoris</i>	excellent	eradication
male 23	pericoronitis mild	<i>S. mitis</i>	16	1	<i>S. oralis</i> <i>P. acnes</i>	excellent	eradication

EM: erythromycin, TEL: telithromycin

5) 耐性菌に対する有効性（臨床効果および細菌学的効果）

7日間投与試験および3日間投与試験において、マクロライド耐性（erythromycinのMICが $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上）口腔レンサ球菌は、それぞれ7例および3例で投与前に分離された。これら症例の臨床効果、細菌学的効果をTable 8に示した。今回分離されたマクロライド耐性口腔レンサ球菌の内訳は、7日間投与試験では、*S. intermedius* 1株、*S. mitis* 1株、*S. oralis* 4株および*Streptococcus salivarius* 1株、3日間投与試験では、*S. mitis* 2株および*S. oralis* 1株であった。これらのマクロライド耐性口腔レンサ球菌はすべて本薬投与後に消失し、投与終了時臨床効果はすべての症例で「有効」以上であった。

#### 6) 安全性

7日間投与試験および3日間投与試験における有害事象の発現頻度および発現件数をTable 9に示した。

7日間投与試験は、総投与症例35例のうち、有害事

象の発現が不明と判定された3例を除く32例中12例（37.5%）に23件認められたが、いずれも軽度であった。これら有害事象のうち、本薬との因果関係を否定できなかった事象（副作用）は7例（21.9%）10件で、消化管障害がもっとも多く、4例に5件（水様便2例、軟便1例、水様便・軟便1例）認められた。その他は、めまい、血糖値上昇、好中球減少および好酸球増多（症）がそれぞれ1例ずつ認められた。これら副作用は、未来院のため追跡調査ができなかった2例を除き、いずれも処置を必要とせず回復した。

3日間投与試験では、総投与症例27例中5例（18.5%）に5件認められたが、いずれも軽度であった。これら有害事象のうち副作用は3例（11.1%）3件で、内訳は消化管障害が2例2件（便秘および軟便）および顔面熱感が1例であり、臨床検査値の異常変動は認められなかった。これら副作用は、いずれも処置を必要とせず回復した。

Table 9. Adverse events

7 days' treatment study (35 cases)						
Adverse event by body system	Adverse events (AEs)			Adverse drug reactions (ADRs)*		
	evaluated cases	cases with AEs (%)**	no. of AEs	evaluated cases	cases with ADRs (%)**	no. of ADRs
All adverse events	32	12 (37.5)	23	32	7 (21.9)	10
Central & peripheral nervous system disorder	35	1 (2.9)	2	35	1 (2.9)	2
Dizziness	35	1 (2.9)	2	35	1 (2.9)	2
Gastrointestinal system disorder	35	6 (17.1)	7	35	4 (11.4)	5
Stools watery	35	3 (8.6)	3	35	3 (8.6)	3
Stools loose	35	4 (11.4)	4	35	2 (5.7)	2
Metabolic & nutritional disorder	35	4 (11.4)	4	35	1 (2.9)	1
Hyperglycaemia	33	1 (3.0)	1	33	1 (3.0)	1
Hyperuricaemia	33	1 (3.0)	1	33	0	0
Hypoglycaemia	33	1 (3.0)	1	33	0	0
Serum lipid abnormal	33	1 (3.0)	1	33	0	0
White cell and RES disorder	35	6 (17.1)	10	35	2 (5.7)	2
Neutropenia	31	2 (6.5)	2	31	1 (3.2)	1
Monocytopenia	31	1 (3.2)	1	31	0	0
Eosinophilia	31	3 (9.7)	3	31	1 (3.2)	1
Lymphocytosis	31	2 (6.5)	2	31	0	0
Basophilia	31	2 (6.5)	2	31	0	0
3 days' treatment study (27 cases)						
Adverse event by body system	Adverse events (AEs)			Adverse drug reactions (ADRs)*		
	evaluated cases	cases with AEs (%)**	no. of AEs	evaluated cases	cases with ADRs (%)**	no. of ADRs
All adverse events	27	5 (18.5)	5	27	3 (11.1)	3
Gastrointestinal system disorder	27	3 (11.1)	3	27	2 (7.4)	2
Stools loose	27	1 (3.7)	1	27	1 (3.7)	1
Stomachache	27	1 (3.7)	1	27	0	0
Constipation	27	1 (3.7)	1	27	1 (3.7)	1
Body as a whole-general disorder	27	2 (7.4)	2	27	1 (3.7)	1
Feeling of warmth facial	27	1 (3.7)	1	27	1 (3.7)	1
Feeling of warmth	27	1 (3.7)	1	27	0	0

\*Adverse drug reactions (ADRs) are adverse events of which relationship with the study drug could not be ruled out.

\*\*Since some patients had multiple AEs or ADRs, the number of cases with AEs or ADRs does not agree with the total of the numbers of cases with AEs or ADRs in each category.

### III. 考 察

TELは、新しいクラスのケトライド系に分類される新規経口抗菌薬で、幅広い抗菌スペクトルを有し、歯科・口腔外科領域感染症の主たる原因菌である口腔レンサ球菌に非常に強い抗菌力を有している。そこで、国内推奨臨床用量であるTEL 600 mgの口腔組織中への移行性を検討する単回経口投与試験（臨床薬理試験）、歯科・口腔外科領域感染症患者に対する有効性および安全性の検討を目的とした第Ⅱ相臨床試験（7日間投与試験）、さらに投与期間を3日間とした第Ⅲ相臨床試験（3日間投与試験）を実施した。

TEL 600 mg単回投与による臨床薬理試験の結果、投与3～6時間後の口腔組織中濃度は、多くの症例で血漿中濃度を上回り、移行率は歯肉3.33、拔牙創貯留液2.20と良好な組織移行を示した。なお、口腔組織中TEL濃

度は歯肉が1.72 µg/g、拔牙創貯留液が1.13 µg/mLであった。歯科・口腔外科領域感染症の主要な原因菌である、口腔レンサ球菌 *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. intermedius*, *S. constellatus* および *S. anginosus* に対するTELのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mL以下であり、口腔組織中のTEL濃度はそれらのMIC<sub>90</sub>を10倍以上上回った。これらのことから、TEL 600 mg投与は歯科・口腔外科領域感染症に対し、十分な臨床効果が得られると期待された。

臨床効果は、7日間投与試験における7日後および3日後の有効率がそれぞれ100%、90.3%であった。7日後および3日後有効率に大きな差はなく、コンプライアンスのよい3日間投与で十分であると考え、3日間投与の治験をさらに実施した。3日間投与試験における3日後の有効率は91.7%であり、両試験における3日後

の臨床効果は、有効率に大きな差は認められなかった。歯科・口腔外科領域における他の抗菌薬の3日後の有効率(評点比判定)は、マクロライド系抗菌薬 clarithromycin 83.1%<sup>10)</sup>, azithromycin 86.7%<sup>11)</sup>, ニューキノロン系抗菌薬 levofloxacin 84.2%<sup>12)</sup>, gatifloxacin 81.8%<sup>13)</sup>, セフェム系抗菌薬 cefcapene 86.1%<sup>14)</sup>と報告されている。以上のことから、TELは3日間投与でも十分高い有効性を発揮することが確認された。

臨床試験における分離菌株137株の内訳は、グラム陽性菌が88.3%(121株)、グラム陰性菌が11.7%(16株)であり、また嫌気性菌は35.0%(48株)、好気性菌は65.0%(89株)であった。これら分離菌はTEL投与後にすべて消失し、分離菌別菌消失率は両試験とも100%であった。細菌学的効果の消失率は、7日間投与試験で100%、3日間投与試験で95.5%と、高い消失率を示した。また、今回認められたマクロライド耐性口腔レンサ球菌は、7日間投与試験では、*S. intermedius* 1株、*S. mitis* 1株、*S. oralis* 4株および*S. salivarius* 1株、3日間投与試験では、*S. mitis* 2株および*S. oralis* 1株であった。これらのマクロライド耐性口腔レンサ球菌はすべてTEL投与後に消失し、投与終了時の臨床効果はすべての症例で「有効」以上であった。このように、TELがマクロライド耐性口腔レンサ球菌に対しても臨床的に優れた特性を有することが確認された。これらることより、TELは3日間投与で優れた治療効果を発揮すると考えられた。

安全性の評価指標となる有害事象は、臨床薬理試験において1例も認められなかった。7日間投与試験および3日間投与試験では、副作用発現率がそれぞれ21.9%および11.1%であったが、いずれの副作用もTELに特異的なものではなく、軽度で処置を必要とせず回復した。これらのことより、TELは臨床問題となる事象を認めず、安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上の結果から、TELは口腔組織への優れた移行性および口腔レンサ球菌に対する強い抗菌力を反映し、歯科・口腔外科領域感染症に対して600mgの1日1回3日間投与で高い有効性および安全性を示す有用な薬剤であると考えられた。また、TELは1日1回投与でその治療効果を発揮することから、服薬コンプライアンスを向上し、的確な治療を可能とする新時代の感染症治療薬であると考えられた。

#### 謝 辞

本試験の実施に際し、参加いただいた下記の6施設の試験責任医師に深謝いたします。

昭和大学名誉教授: 道健一, 日本歯科大学歯学部口腔外科学講座: 佐藤田鶴子, 鶴見大学歯学部附属病院第二

口腔外科: 石橋克禮, 豊橋市民病院歯科口腔外科: 山本忠, 国家公務員組合連合会横浜南共済病院歯科・口腔外科: 野原通, 足利赤十字病院歯科口腔外科: 山根伸夫

#### 文 献

- 1) Jones R N, Biedenbach D J: Antimicrobial activity of RU-66647, a new ketolide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 27: 7~12, 1997
- 2) Biedenbach D J, Barrett M S, Jones R N: Comparative antimicrobial activity and kill-curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 31: 349~353, 1998
- 3) Pankuch G A, Visalli M A, Jacobs M R, et al.: Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 42: 624~630, 1998
- 4) Reinert R, Bryskier A, Lutticken R: *In vitro* activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and MHR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1509~1511, 1998
- 5) 山崎浩子, 土田晃敬, 小幡淳雄, 他: Telithromycin の体内測定法に関する研究。日化療会誌 51 (S-1): 168~181, 2003
- 6) 保田国伸, 石原浪砂, 鈴木比紅江, 他: Telithromycin の第 I 相臨床試験—単回および反復経口投与—。日化療会誌 51 (S-1): 210~223, 2003
- 7) 二木芳人, 渡辺 彰, 青木信樹, 他: 市中肺炎に対する telithromycin の用量確認試験。日化療会誌 51 (S-1): 240~254, 2003
- 8) 抗菌薬効果判定基準を見直す委員会: 抗菌薬の効果判定基準を見直す(新しい抗菌薬効果判定基準の作成に関する検討)。第17回日本歯科薬物療法学会講演抄録, 1998年2月
- 9) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 10) 佐々木次郎, 植松正孝, 坂本春生, 他: TE-031錠の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 36 (S-3): 1058~1073, 1988
- 11) 佐々木次郎, 金子明寛, 太田嘉英, 他: 歯科・口腔外科領域の感染症に対する azithromycin の臨床的検討。日化療会誌 43 (S-6): 339~354, 1995
- 12) 佐々木次郎, 山本 忠, 椎木一雄, 他: Levofloxacin の歯科・口腔外科領域感染症に対する臨床的検討。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 379~391, 1992
- 13) 佐々木次郎, 金子明寛, 椎木一雄, 他: 歯科・口腔外科領域感染症における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 47 (S-2): 402~418, 1999
- 14) 佐々木次郎, 近内寿勝, 高井 宏, 他: 歯科・口腔外科領域感染症における S-1108 の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 41 (S-1): 718, 1993

## Oral tissue distribution, efficacy and safety of telithromycin in patients with dental or oral surgery infection

Jiro Sasaki<sup>1)</sup> and Akihiro Kaneko<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Emeritus Professor, <sup>2)</sup>Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University, Bouseidai, Isehara, Kanagawa, Japan

A clinical pharmacology study to investigate the transferability of telithromycin (TEL), a novel ketolide oral antibiotic, into oral cavity tissues, and a phase II clinical study by TEL 600 mg once daily for 7 days (7 days' treatment study) and a phase III clinical study by TEL 600 mg once daily for 3 days (3 days' treatment study) against infectious patients in the field of dentistry and oral surgery were performed. Following results were obtained.

### 1. Transferability into oral cavity tissues (clinical pharmacology study)

The oral cavity tissue concentration 3 to 6 hours after the single treatment of TEL 600 mg in 11 cases for the data analysis was 1.72  $\mu\text{g/g}$  in gingiva, 1.13  $\mu\text{g/mL}$  in the wound exudate after exodontia, and so the transfer rate was 3.33 in gingiva and 2.20 in wound exudate after exodontia, respectively.

### 2. Clinical efficacy

The clinical efficacy rate by rating ratio after 7 days in 7 days' treatment study against 31 cases for the data analysis was 100% (31/31). The clinical efficacy rate by rating ratio after 3 days' in 3 days' treatment study against 24 cases for the data analysis was 91.7% (22/24).

### 3. Bacteriological efficacy

The eradication rate after 7 days in 7 days' treatment study against 29 cases for the data analysis of bacteriological efficacy was 100% (29/29). The eradication rate after 3 days in 3 days' treatment study against 22 cases for the data analysis of bacteriological efficacy was 95.5% (21/22).

### 4. Safety

The adverse events undeniable the causal relationship with TEL were not observed in the clinical pharmacology study, and occurred in 7 cases (21.9%, 10 events) out of 32 cases for the data analysis in 7 days' treatment study and in 3 cases (11.1%, 3 events) out of 27 cases for the data analysis in 3 days' treatment study.

Considering from above results, it was suggested that TEL was well transferred into oral cavity tissues after TEL 600 mg oral treatment and TEL 600 mg once daily for 3 days' treatment exhibited sufficient efficacy against infectious patients in the field of dentistry and oral surgery and there were no problems in the safety and further the good drug-intake compliance was expected owing to the once daily treatment.